

L1 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2007 ACS on STN
AN 135:335210 CA
TI Blood filter material containing graft copolymers for leukocyte removal
IN Sasaki, Hiroaki; Hayashi, Shizue; Miura, Morikazu
PA Asahi Medical Co., Japan
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 10 pp.
CODEN: JKXXAF
DT Patent
LA Japanese
FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 2001300221	A	20011030	JP 2000-127610	20000427
PRAI JP 2000-127610		20000427		

AB The invention relates to a blood filter material for efficient removal of leukocyte, wherein the material contains a graft copolymer consisting of a main chain containing nonionic hydrophilic monomer and basic N-containing monomer, and graft chains containing hydrophobic monomer. A graft copolymer was prepared from Me methacrylate, 2-isocyanatoethoxy methacrylate, 2-hydroxyethyl methacrylate, and dimethylaminoethyl methacrylate. The graft copolymer was coated on a polyethylene terephthalate fiber to obtain a blood filter material.

IC ICM B01D039-14
ICS A61M001-22; A61M001-36; B01D015-08; B01J020-26; C08F291-00
CC 63-7 (Pharmaceuticals)
Section cross-reference(s): 38
ST methacrylate graft copolymer blood filter leukocyte
IT Polyester fibers, biological studies
RL: THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
(blood filter material containing fibers coated with graft copolymers for leukocyte removal)
IT Blood
Leukocyte
(blood filter material containing graft copolymers for leukocyte removal)
IT Filters
(fiber; blood filter material containing graft copolymers for leukocyte removal)
IT Polymers, biological studies
RL: SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(graft; blood filter material containing graft copolymers for leukocyte removal)
IT 370598-76-8P 370598-77-9P 370598-78-0P 370598-79-1P
RL: SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(blood filter material containing graft copolymers for leukocyte removal)

=>

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-300221

(P2001-300221A)

(43)公開日 平成13年10月30日(2001.10.30)

(51)Int.Cl'	識別記号	F I	マークコード(参考)
B 0 1 D 39/14		B 0 1 D 39/14	L 4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/22	5 2 7	A 6 1 M 1/22	5 2 7 4 D 0 1 7
1/36	5 4 5	1/36	5 4 5 4 D 0 1 9
B 0 1 D 15/08		B 0 1 D 15/08	4 G 0 6 6
B 0 1 J 20/26		B 0 1 J 20/26	H 4 J 0 2 6

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全10頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-127610(P2000-127610)

(22)出願日 平成12年4月27日(2000.4.27)

(71)出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区神田美士代町9番地1

(72)発明者 佐々木 洋朗

神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号

旭化成工業株式会社内

(72)発明者 林 静恵

神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号

旭化成工業株式会社内

(74)代理人 100090941

弁理士 藤野 清也 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 白血球除去用フィルター材及び該フィルター用ポリマー

(57)【要約】

【課題】 全血に代表される白血球含有液から赤血球、血小板及び血漿を透過し、白血球成分を効率よく除去するためのフィルター材、及び該フィルター材に有用なポリマーを提供する。

【解決手段】 フィルター基材の少なくとも表面に、非イオン性親水基を有するモノマーと塩基性含窒素官能基とを有するモノマーを主成分とする共重合体である主鎖に、疎水性モノマーを主成分とするグラフト鎖を重合させてなるグラフトコポリマーが存在することを特徴とする白血球除去用フィルター。非イオン性親水基を有するモノマーと塩基性含窒素官能基とを有するモノマーを主成分とする共重合体である主鎖に、疎水性モノマーを主成分とするグラフト鎖を重合させてなるグラフトコポリマー。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 フィルター基材の少なくとも表面に、非イオン性親水基を有するモノマーと塩基性含窒素官能基を有するモノマーとを主成分とする共重合体である主鎖に、疎水性モノマーを主成分とするグラフト鎖が重合してなるグラフトコポリマーが存在することを特徴とする白血球除去用フィルター材。

【請求項2】 該塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量が該主鎖に対して0.05重量%以上、3.0重量%未満であり、且つ、該グラフト鎖の含量が該グラフトコポリマーに対して2重量%以上、6.0重量%未満であることを特徴とする請求項1記載のフィルター材。

【請求項3】 非イオン性親水基を有するモノマーと塩基性含窒素官能基を有するモノマーとを主成分とする共重合体である主鎖に、疎水性モノマーを主成分とするグラフト鎖が重合してなるグラフトコポリマー。

【請求項4】 該塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量が該主鎖に対して0.05重量%以上、3.0重量%未満であり、且つ、該グラフト鎖の含量がグラフトコポリマーに対して2重量%以上、6.0重量%未満であることを特徴とする請求項3記載のグラフトコポリマー。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は白血球除去フィルター材に関する。詳しくは、全血に代表される白血球含有液から赤血球、血小板及び血漿を透過し、白血球を効率よく除去するためのフィルター材に関する。また、本発明は、そのようなフィルター材のために有用な新規なポリマーに関する。

【0002】

【従来の技術】従来、輸血の分野においては、供血者から採血した血液に抗凝固剤を添加した全血製剤を輸血する、いわゆる全血輸血に加えて、全血製剤から授血者の必要とする血液成分を分離し、その血液成分を輸注する、いわゆる成分輸血が一般的に行われてきた。成分輸血には、受血者が必要とする血液成分の種類により、赤血球輸血、血小板輸血、血漿輸血などがあり、これらの輸血に用いられる血液成分製剤には、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤などがある。

【0003】また、輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者に深刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、輸血後GVHD、ウイルス感染などの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかになつたため、血液製剤中に含まれている混入白血球を除去してから血液製剤を輸血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきた。

【0004】血液製剤から白血球を除去する方法には、大別して、血液成分の比重差を利用した遠心分離法と、繊維素材や連続気孔を有する多孔質体を沪材とするフィ

10 ルター法の2種類があるが、白血球除去能力の高いこと、操作が簡便であること、コストが安いことなどの理由によりフィルター法が広く用いられている。一方、血液製剤の保管期間が長くなると、白血球による悪影響の予防が困難になると、保管中に白血球が産生する発熱性のサイトカインを防止できなくなること、さらにウイルスや細菌を保持している白血球が死滅し破碎され、病原媒体が輸血用血液中に拡散し白血球除去フィルターによって除去できなくなることなどのため、白血球除去は輸血時に行うのではなく、保管前に行う方が良いことが指摘されている（「一目でわかる輸血」浅井隆善、比留間潔、星順隆共著、メディカル・サイエンス・インターナショナル社発行、p77）。

【0005】しかしながら、白血球除去フィルターを血液バッグに接続する際、完全に無菌状態で接続することが不可能であるため、白血球を除去した血液製剤は製造後24時間以内に使用することが義務付けられている。白血球を除去していない血液製剤は、これよりずっと長い期間保存することができるので、無菌的に白血球を除去する方法があれば非常に有用であることは言うまでも無い。

【0006】これを解決するためには、全血から赤血球、血小板及び血漿を透過し、白血球成分を効率よく除去するためのフィルター材が必要であった。即ち、特公平6-59304号によれば、血漿、赤血球、血小板は通過させるが白血球は通過させない白血球除去フィルターの上流側に採血バッグが接続され該白血球除去フィルターの下流側には少なくとも3つの血液成分分離用バッグが無菌的に接続されてなる血液成分分離用バッグ装置を

20 30 用いて、前記採血バッグに採取された血液を前記白血球除去フィルターに通して予め白血球を除去した後に、遠心分離を行い比重差により分離された血液成分を前記血液成分分離用バッグに分取する方法が開示されている。

【0007】しかし、上記の特許及びWO87/05812号では、繊維の表面部分が非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基を含有しているフィルター材料を用いて血小板捕捉は少なく、且つ白血球を効率的に除去する白血球除去フィルターが開示されているが、更に粘着能の高い血小板を高収率で回収できるフィルターの開発が望まれてきた。

【0008】特開昭55-129755号には不織布表面に抗血栓性材料をコーティングしたフィルターを用いた、赤血球及び血小板の混入の少ない白血球及びリンパ球の採取方法が開示されている。しかしながら、このフィルターを用いると血小板の損失は少ないが、白血球の除去率も小さく満足のいくものではなかった。

【0009】特開平5-262656号には、ポリウレタン製多孔質フィルター表面にアルコキシアルキル（メタ）アクリレート単量体を主成分としてなる重合体を保持させてなるフィルターを用いて選択的に白血球を除去

する技術が開示されている。また、特開平5-194243号には、ポリエステル製不織布フィルター表面に塩基性含窒素官能基とポリエチレンオキサイド鎖の両方を導入したフィルターを用いて選択的に白血球を除去する技術が開示されている。しかしながら、これらは濃厚血小板製剤に対する実施例であって、全血に対して更なる高性能を示す白血球除去フィルターの開発が望まれてきた。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、全血に代表される白血球含有液から赤血球、血小板及び血漿を透過し、白血球成分を効率よく除去するためのフィルター材及び該フィルター材に有用な新規なポリマーを提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、前記課題を解決するために銳意検討した結果、従来の非イオン性親水基を有するモノマーと塩基性含窒素官能基を有するモノマーとを主成分としてなるコートポリマーに、疎水性モノマーを主成分とする疎水性ポリマー鎖をグラフト鎖として導入したところ、驚くべきことに、高い白血球の除去率を維持しながら、血小板の回収率が向上することを見出し、本発明をなすに至った。すなわち、本発明は、フィルター基材の少なくとも表面上に、非イオン性親水基を有するモノマーと塩基性含窒素官能基を有するモノマーとを主成分とする共重合体である主鎖に、疎水性モノマーを主成分とするグラフト鎖を重合してなるグラフトコポリマーが存在することを特徴とする白血球除去フィルター材、及び該白血球除去フィルター材に有用な新規ポリマーに関する。本発明の新規ポリマーは、白血球除去フィルター材のみでなく、広く医療用材料、例えば、吸着剤、コーティング剤、選択透過膜または細胞接着膜などに使用できる。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明について、以下具体的に説明する。本発明の白血球除去用フィルター材とは、血液中の白血球は捕捉するが他の血液成分、即ち赤血球、血小板、血漿は捕捉しないフィルター材である。

【0013】本発明の非イオン性親水基を有するモノマーは、ヒドロキシル基及びアミド基を含むモノマー、例えば、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、ビニルアルコール(酢酸ビニルとして重合後、加水分解せざる)、(メタ)アクリルアミド、N-ビニルビロリドンなどが挙げられる。ここで(メタ)アクリレートの記載はアクリレート又はメタクリレートを意味する。また、非イオン性親水基としては、前記のヒドロキシル基及びアミド基の他にポリエチレンオキサイド鎖も挙げられる。メトキシポリエチレングリコール(メタ)アクリレート又はポリエチレングリコールモノ(メタ)アクリレート

10

20

30

40

50

ートモノマーが用いられ、エチレンオキサイドの平均緑返し数は1乃至30が適する。これらのモノマーは混合物で用いられても良い。以上のモノマーの中でも、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート又はメトキシポリエチレングリコール(メタ)アクリレートが好ましく用いられる。

【0014】本発明の塩基性含窒素官能基を有するモノマーは、アリルアミン；N,N-ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート、N,N-ジエチルアミノエチル(メタ)アクリレート、N,N-ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリレート、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等の(メタ)アクリル酸の誘導体；3-ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリラミド等の(メタ)アクリラミドの誘導体、ここで(メタ)アクリラミドの記載はアクリラミド又はメタクリラミドを意味する。；p-ジメチルアミノメチルスチレン、p-ジエチルアミノエチルスチレン等のスチレン誘導体；2-ビニルビリジン、4-ビニルビリジン、4-ビニルイミダゾール等の含窒素芳香族化合物のビニル誘導体；及び上記のビニル化合物をハロゲン化アルキル等によって4級アンモニウム塩とした誘導体を挙げることができる。また、これらは混合物で用いられても良い。以上のモノマーの中でも、入手しやすさ、重合時の扱いやすさ、血液を流した時の性能などから、N,N-ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート又はN,N-ジエチルアミノエチル(メタ)アクリレートが好ましく用いられる。

【0015】本発明の疎水性モノマーは、スチレン、(メタ)アクリレートのアルキルエステルであり、例えば、スチレン、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、プロピル(メタ)アクリレート、イソプロピル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、イソブチル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。これらは混合物で用いても良い。好ましくは、スチレン、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレートが挙げられ、より好ましくは、ブチル(メタ)アクリレートが挙げられる。

【0016】本発明の疎水性グラフト鎖はフィルター基材表面と良好な接着性を有することが望ましく、基材の溶解度パラメータにグラフト鎖の溶解度パラメータが近いものが効果的である。ポリマーの溶解度パラメータは、例えば、高分子データ・ハンドブック-基礎編-、高分子学会編集、培風館発行(1986年)、p598～602に記載されている。基材とグラフト鎖ポリマーの溶解度パラメータの差は、好ましくは3.0(c a 1^{1/2}·cm^{-3/2})未満、より好ましくは2.5未満、最も好ましくは2.0未満である。

【0017】本発明のグラフトコポリマーは、幹ポリマーの存在下でモノマーを重合させてグラフト鎖を導入する連鎖移動法；予め重合性基を有するマクロモノマーを合成しておいてモノマーと反応させて幹ポリマーを形成させるマクロモノマー法；予め幹ポリマー中に開始部を導入しておいてそこからモノマーを重合させる開始剤法；予め別々に合成した官能基を有する幹ポリマー及びその官能基と反応しうる官能基を有し、グラフト鎖となるポリマーを反応させるカップリング法；等々によって合成される。好ましい方法は合成の簡便さ、分子量やその分布の制御のし易さ、疎水性や親水性等の制御のし易さ等によりマクロモノマー法又はカップリング法である。重合形式は公知のラジカル重合又はイオン重合を用いることができるが、簡便さの面でラジカル重合が好ましい。

【0018】該マクロモノマー法におけるマクロモノマーの合成は、開始反応又は停止反応を利用して重合性基を導入する方法、及び／又は末端官能基を重合性基に変換する方法等が用いられる。好ましくは官能基を有する開始剤を用いてポリマー末端に官能基を導入し、続いてその末端官能基を重合性末端基に変換する方法、又は官能基を有する連鎖移動剤を共存させて重合を行い、続いてその末端官能基を重合性末端基に変換する方法が挙げられる。該官能基を有する開始剤は官能基を有するアゾ系開始剤が好ましく、例えば、4, 4'-アゾビス(4-シアノ吉草酸)等のカルボン酸を導入する開始剤、2, 2'-アゾビス{2-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオニアミド}等の水酸基を導入する開始剤が挙げられる。該官能基を有する連鎖移動剤は含イオウ化合物が好ましく、例えば、チオグリコール酸、チオリンゴ酸、 α -チオグリセリン、2-メルカプトエタノール、2-メルカプトエチルアミン塩酸塩、等々が用いられる。該末端官能基を重合性末端基に変換する方法は、公知の方法を用いることができる。例えば、グリシジル(メタ)アクリレート、2-イソシアナトエチル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルクロライド等を用いて反応させて末端に(メタ)アクリロイル基を導入できる。

【0019】該カップリング法においてグラフト鎖となるポリマーは、前記のマクロモノマーの合成法を用いて調製することができ、末端に官能基を有する。該官能基は1級又は2級アミノ基が好ましい。また、その官能基と反応しうる官能基を有する幹ポリマーは、例えば、グリシジル(メタ)アクリレート等を共重合させて得られる。

【0020】本発明における塩基性含窒素官能基の窒素原子は主鎖に含有されるわけであるが、その含量は、該主鎖に対して0.05重量%以上、3.0重量%未満である。好ましくは、0.1重量%以上、2.0重量%未満、より好ましくは、0.2重量%以上、1.0重量%

未満である。塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量が0.05重量%未満では血小板と共に白血球も粘着しにくくなるために白血球の選択的除去は行えない。一方、塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量が3.0重量%以上になると血小板及び白血球共に粘着し易くなり、この場合も選択的白血球除去は行えない。

【0021】なお、グラフトコポリマー中の窒素原子の含有量はコート前にグラフトポリマーを用いて、また、コート後であれば、材料表面を適当な方法を用いて抽出し、その抽出成分¹ H-核磁気共鳴スペクトル法(以下NMRと略す)によって測定し、塩基性含窒素官能基を有するモノマー成分量、及び、疎水性モノマーを主成分とするグラフト鎖の含有量を求め、得られた値から主鎖に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含有量を計算で求めることができる。

【0022】本発明のグラフト鎖含量はグラフトコポリマーに対して2重量%以上、6.0重量%未満である。好ましくは、5重量%以上、5.0重量%未満、より好ましくは、1.0重量%以上、4.0重量%未満である。グラフト鎖含量が2重量%未満では血小板の透過性が低下する傾向にある。一方、グラフト鎖含量が6.0重量%以上になるとコート表面の疎水性が向上し、血小板及び白血球共に粘着し易くなる傾向にある。なお、グラフト鎖の含有量は、前記のようにNMR測定を行うことで求められる。

【0023】本発明のグラフトコポリマーはフィルター基材の表面にコーティング法によって存在させることができる。本発明の方法によれば、フィルター基材の表面との接着性が向上するため、従来よりも熱水に対する溶出量を低減することができる。

【0024】本発明のフィルター材の製造に当り、該グラフトコポリマーをコーティングするには、該グラフトコポリマーを適当な溶媒に溶解させた溶液にフィルター基材を浸した後、機械的な圧縮、重力、遠心分離などによって余剰の溶液を繊維から除去し、予備乾燥後、気体中又は真空中で、常温で又は加温しながら乾燥する等の方法を用いることができる。

【0025】また、フィルター材に対する該グラフトコポリマーの表面存在量は、好ましくは、0.001g/m²以上、0.50g/m²未満、より好ましくは、0.005g/m²以上、0.40g/m²未満、最も好ましくは、0.01g/m²以上、0.30g/m²未満である。存在量が0.001g/m²未満では白血球の除去率及び血小板の回収率が劣ったものになる恐れがあり、また0.50g/m²以上では孔径サイズの減少や乾燥状態から血液と接触した際に膨潤による孔構造の大きな変化が起こり、白血球の除去率及び血小板の回収率が安定しなくなる恐れがある。

【0026】なお、該フィルター材に対する該グラフトコポリマーの表面存在量は以下の方法によって求めるこ

とができる。まず、フィルター材単位重量当たりのグラフトコポリマーの存在量を、コート前後での重量差、又は、基材表面に存在するポリマーを適当な方法を用いて抽出し、その抽出ポリマーの重量を測定することによって求められる。次にフィルター材単位重量当たりの全細孔表面積を水銀圧入法によって測定し、この値をもってフィルター材単位重量当たりの該グラフトコポリマーの存在量を除し、フィルター材表面積に対する該グラフトコポリマーの存在量を算出する。

【0027】フィルター材単位重量当たりの全細孔表面積の水銀圧入法による測定は、以下の方法で行う。フィルター材の一部をサンプリングし、その重量(W)を測定する。該サンプルについて水銀ボロシメーターで0.1乃至210psiの圧力範囲で全細孔表面積(A)を測定し、次式から単位重量当たりの全細孔表面積を求める。

$$\text{単位重量当たりの全細孔表面積} = A/W$$

なお、単位重量当たりの全細孔表面積を求めるに当たっては、フィルター材の3箇所以上をサンプリングし、その平均値を求めるのが好ましいが、複数箇所を測定した結果、その一部箇所が本発明で規定する範囲に入り、残る箇所が該範囲を逸脱している場合、このような材料も本特許の権利範囲内に含まれると考えるべきである。

【0028】本発明のフィルター基材は不織布などの繊維状媒体や連続孔を有する多孔質体が好ましい。また、これらを組合せて用いても良い。該フィルター基材の構造は白血球の捕捉に大きく寄与することが知られており、更に白血球の除去率を向上させるには該フィルター基材の選択も重要な因子となる。

【0029】即ち、不織布などの繊維状媒体をフィルター基材とする場合、その平均繊維径は0.3μm以上、3.0μm未満、より好ましくは1.0μm以上、2.0μm未満が望ましい。また、容器内に該繊維状媒体を充填した時の充填密度は0.1g/cm³以上、0.3g/cm³未満が好ましい。平均繊維径が0.3μm未満、充填密度が0.3g/cm³以上であると、血球の目詰まりや圧力損失の増大化を引き起こす恐れがあり、また、平均繊維径が3.0μm以上、充填密度が0.1g/cm³未満だと白血球の除去率が低下する恐れがあるためである。

【0030】なお、本発明の平均繊維径は、以下の手順に従って求められる値をいう。即ち、該フィルター基材を構成する、実質的に均一と認められる該フィルター基材の一部をサンプリングし、走査電子顕微鏡などを用いて写真に撮る。サンプリングに際しては、該フィルター基材の有効汎過断面積部分を、1辺が0.5乃至1cmの正方形によって区分し、その中から3ヶ所以上、好ましくは5ヶ所以上をランダムサンプリングする。ランダムサンプリングするには、例えば、前記各区分に番地を指定した後、乱数表を使うなどの方法で、必要ヶ所以上

の区分を選べば良い。またサンプリングした各区分について、3ヶ所以上好ましくは5ヶ所以上を写真に撮る。このようにして得た写真について、写っている全ての繊維の直径を測定する。ここで直径とは、繊維軸に対して直角方向の繊維の幅をいう。測定した全ての繊維の直径の和を、繊維の数で割った値を平均繊維径とする。但し、複数の繊維が重なり合っており、他の繊維の陰になってその幅が測定できない場合、又は複数の繊維が溶融するなどして、太い繊維になっている場合、更に著しく

10 直径の異なる繊維が混在している場合、等々の場合には、これらのデータは削除する。以上の方法により、100本以上、好ましくは1,000本以上のデータにより平均繊維径を求める。

【0031】なお、特開平11-42406号に白血球除去能を高める方法として、平均孔径が1.0μm以上、100μm未満の多孔質素子と、該多孔質素子に保持された平均繊維径が0.03μm以上、1.0μm未満の繊維構造体からなるフィルター材であって、該フィルター材の空隙率が50%以上、95%未満、該繊維構造体の該フィルター材に対する保持量が0.01重量%以上、30重量%未満、該多孔質素子の平均孔径と該繊維構造体の平均繊維径の比が2以上、2000未満であり、該繊維構造体が網目状構造を形成している白血球除去フィルターの基材が開示されているが、このような細い繊維と極細繊維を混在させたフィルター基材を、血球の目詰まりや圧力損失の増大化を引き起こさない範囲内で、用いることも好ましい。

【0032】該フィルター基材が繊維よりなる場合、その繊維素材の例としては、ポリアミド、芳香族ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリトリフルオロクロロエチレン、ポリメチルメタアクリレート、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレンなどの合成繊維や、セルロースアセテート、キュアラアンモニウムレーヨン、ビスコースレーヨンなどの再生繊維、麻、綿、絹、毛繊維などの天然繊維を挙げることができる。この中でも製造し易さ、取り扱いし易さなどからポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレンなどの合成繊維がより好ましい素材である。

【0033】また、本発明のフィルター基材が連続気孔を有する高分子多孔質体である場合、その高分子多孔質体の平均孔径は、1μm以上、20μm未満であることが好ましく、1μm以上、15μm未満であることがより好ましく、更に2μm以上、8μm未満であることがより好ましい。平均孔径が1μm未満では、赤血球の通過が困難になる恐れがあるため好ましくなく、逆に20μm以上では多孔質体表面と白血球の接触頻度が低すぎるために白血球の除去が十分に達成されない恐れがあるため好ましくない。

【0034】さらに該高分子多孔質体の平均空隙率は、45%以上、95%未満であることが好ましく、70%

以上、95%未満であることがより好ましく、更に80%以上、95%未満であることがより好ましい。平均空隙率が45%未満では、赤血球を通過させる空間を十分に提供できない恐れがあるため、また逆に95%以上の場合には、フィルター基材としての機械的強度が不足する傾向があるため好ましくない。

【0035】なお、本発明の平均孔径及び平均空隙率は以下に示す水銀圧入法によって求めた値である。即ち、該フィルター基材からランダムに3箇所を一定面積(S)サンプリングし、それぞれの厚み(t)を膜厚計(例えば、ピーコック厚み計)を用いて測定し、これらの値から各サンプルの見かけの体積($V_1 = S \times t$)を求める。各サンプルについて0.1乃至210psiaの圧力範囲で測定される全細孔容積(V_2)及び全細孔表面積(A)を求める。これらの値を用いて下記の式から空隙率及び平均孔径を求める。空隙率 = $(V_2/V_1) \times 100\%$ により、3箇所の空隙率の平均値を求め、これを多孔質体の平均空隙率とする。平均孔径 = $(4 \times V_2)/A$ により、3箇所の平均孔径の平均値を求め、これを多孔質体の平均孔径とする。

【0036】該フィルター基材が高分子多孔質体よりもなる場合、その多孔質体基材の例としては、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、セルロース、セルロースアセテート、ポリビニルアセタール、ポリエステル、ポリメタクリレート、ポリウレタンなどが挙げられる。

【0037】本発明のフィルター基材は、血液の入口側から出口側にかけて、順次平均纖維径の小さい纖維フィルター基材、及び/又は順次平均孔径の小さい高分子多孔質体が配置されていることが好ましい。平均纖維径の最も小さい纖維フィルター基材又は平均孔径の最も小さい高分子多孔質体は、最も白血球吸着効率に優れた基材部分であるが、それ故に吸着した白血球によって目詰まりを起こしやすく、血液製剤がここに至る前に、比較的平均纖維径の大きな纖維フィルター基材、及び/又は比較的平均孔径の大きな高分子多孔質体フィルター基材によって、白血球を粗く除去しておくことが好ましい。また、一般に、白血球含有液には微小凝集物が含まれている場合が多い。このような微小凝集物が多く含まれる白血球含有液から微小凝集物を除去するためにプレフィルターを使用することもできる。該プレフィルター基材としては、平均纖維径が $8\mu m$ 乃至 $50\mu m$ の纖維集合体や平均孔径 $20\mu m$ 乃至 $200\mu m$ の連続多孔質体などが好ましく、白血球除去フィルターの血液の入口側に該プレフィルター基材を組込んで使用される。該プレフィルターも本発明のポリマーを表面に存在させて使用してもかまわない。

【0038】本発明のフィルター材は、独立して白血球除去フィルターに充填して使用されても良いが、好ましくは該フィルターの上流側に採血バッグが接続され、該フィルターの下流側には少なくとも3つの血液成分分離

用バッグが無菌的に接続されてなる血液成分分離用バッグ装置に組込まれた該フィルターに充填して使用される。即ち、前記採血バッグに採取された血液を前記白血球除去フィルターに通して予め白血球を除去した後に、遠心分離を行い比重差により分離された血液成分を前記血液成分分離用バッグに分取する方法で利用される。

【0039】

【実施例】本発明を実施例に基づいて説明する。分子量はゲル・パーミエーション・クロマトグラフィー(GPC)によって測定し、ポリメチルメタクリレート換算分子量にて数平均分子量(以下MNと略す)及び重量平均分子量(以下MWと略す)を求めた。

【0040】

【製造例1】マクロモノマーは、官能基を有する連鎖移動剤を用いてポリマー末端に官能基を導入するための公知の方法により合成した(例えば、Goethals,E.J.編,Telechelic Polymers: Synthesis and Applications, CRC出版(1989) p170; 遠藤剛監修「反応性ポリマーの合成と応用」シーエムシー出版(1989)第10章参照)。連鎖

20 移動剤としては2-メルカブトエタノール、重合開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル(以下AIBNと略す)を用いてメチルメタクリレートを重合し、続いて2-イソシアナトエチルオキシメタクリレートと反応させて末端にメタクリロイル基を有するポリメチルメタクリレートマクロモノマーを得た。MNは10,400、MWは21,100であった。次に2-ヒドロキシエチルメタクリレート(以下HEMAと略す)、ジメチルアミノエチルメタクリレート(以下DMと略す)、及び得られたマクロモノマーを97:3:10重量部比にてジメチルホルムアミドに溶解し、開始剤AIBNを対モノマー当たり1/200等量にて添加し、窒素ガス雰囲気下で80°Cにて重合を行った。4時間後、重合液を水に注いでポリマーを析出させ、回収及び乾燥した。精製はエタノールにポリマーを溶解し、そこにヘキサンを添加することでポリマーを再度、析出させることで行った。得られたグラフトコポリマーの組成はNMRによって測定し、HEMA:DM:グラフト鎖=82.6:2.8:14.6(重量組成比)であった。主鎖(HEMA-DM)に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は

30 40 0.29重量%であり、MNは90,000、MWは231,000であった。

【0041】

【製造例2】製造例1において、メチルメタクリレートに変えてn-ブチルメタクリレート(以下、BMAと略す)を用いた以外は同様に反応を行って末端にメタクリロイル基を有するポリn-ブチルメタクリレートマクロモノマーを得た。MNは12,700、MWは28,700であった。また、HEMA及びDMと共に重合させて得たグラフトコポリマーの組成はHEMA:DM:グラフト鎖=81.8:1.7:16.4(重量組成比)で

11

あった。主鎖(HEMA-DM)に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は0.18重量%であり、MNは62,000、MWは117,000であった。

【0042】

【製造例3】製造例2において、HEMAに変えてメトキシポリエチレンギコールメタクリレート(平均繰返し数9、以下MPEGMAと略す)を用い、且つ、MPEGMA、DMAEMA、及びマクロモノマーを4.8.5:3:4.8.5重量部比で重合させた以外は同様に行なった。得られたグラフトコポリマーの組成はMPEGM A:DM:グラフト鎖=4.8.5:2.2:4.9.3(重量組成比)であった。主鎖(MPEGMA-DM)に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は0.39重量%であり、MNは35,300、MWは95,500であった。

【0043】

【製造例4】製造例1と同様に公知の方法を用いて、連鎖移動剤としてチオグリコール酸、重合開始剤としてAIBNを用いてスチレンを重合し、末端にカルボン酸基を導入した。続いてグリシルメタクリレートと反応させて末端にメタクリロイル基を有するポリスチレンマクロモノマーを得た。MNは4,900、MWは13,200であった。次に製造例1において、ジメチルホルムアミドをジメチルアセトアミドに変えた以外は同様に、HEMA及びDMと共に重合を行なった。得られたグラフトコポリマーの組成はHEMA:DM:グラフト鎖=8.2.9:3.1:14.0(重量組成比)であった。主鎖(HEMA-DM)に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は0.32重量%であり、MNは67,300、MWは177,000であった。

【0044】

【製造例5】製造例1の共重合において、HEMAとDMAEMAの仕込み重量部を変えた以外は同様に重合を行なった。得られたグラフトコポリマーの組成はHEMA:DM:グラフト鎖=72.5:13.0:14.5(重量組成比)であった。主鎖(HEMA-DM)に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は1.36重量%であり、MNは56,200、MWは131,000であった。

【0045】

【製造例6】製造5において、HEMAとDMAEMAの仕込み重量部を変えた以外は同様に重合を行なった。得られたグラフトコポリマーの組成はHEMA:DM:グラフト鎖=85.8:1.0:13.2(重量組成比)であった。主鎖(HEMA-DM)に対する塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は0.10重量%であり、MNは59,000、MWは137,000であった。

【0046】

【製造例7(参考)】製造例1の共重合において、マクロモノマーを除いて、HEMAとDMAEMAを使用し

12

た以外は同様に重合を行なった。得られたランダム共重合体のDMAEMA含有量は3.2重量%、塩基性含窒素官能基の窒素原子の含量は0.29重量%、また、分子量はMN130,000、MW283,000であった。

【0047】

【実施例1】(コーティング法)平均直径約1.2μmのポリエチレンテレフタレート繊維よりなる不織布(約40g/m²目付、約190μm厚み)を直径25mmの円形に切断し、その4枚を製造例1で得られたポリマーを溶解した3重量%エタノール溶液に50℃にて5分間、浸漬した後、フィルターホールダーにセットし、流量5NL/分にて5分間、窒素を流して乾燥を行い、続けて40℃にて8時間真空乾燥を行なった。コート量は0.14g/m²であった。

【0048】(血液性能評価)コーティングしたフィルター4枚をセットしたホールダーに、予め、抗凝固剤として14mLのCPD液(組成:クエン酸ナトリウム26.3g/L、クエン酸3.27g/L、グルコース23.2g/L、リン酸二水素ナトリウム二水和物2.51g/L)を入れた血液バッグに血液100mLを採血して調製した全血を、シリンドリポンプを用いて、室温にて2.7mL/minの一定流速で流し、1フラクションを3mLとして2フラクション(6mL)を回収した。

【0049】白血球除去率(%)及び血小板回収率(%)は、沪過前液及び沪過後液の白血球濃度及び血小板濃度を測定し、A=沪過前の白血球濃度、B=沪過後の白血球濃度、C=沪過前の血小板濃度、D=沪過後の

血小板濃度とするとき、それぞれ、白血球除去率=(1-B/A)×100(%)、血小板回収率=(D/C)×100(%)で表される式によって求めた。なお、沪過前液の白血球濃度の測定はチュルク法によって10倍希釈した希釈液をビュルケルチュルク型の血球計算板に注入し、光学顕微鏡を用いて大区画8区画中に存在する白血球数を測定した。また、沪過後液の白血球濃度の測定は以下に示すナジェット法を用いた。即ち、leucoplate(SOBIODA)9mLに回収血液1mLを添加し混和を行なった後に室温で20~30分静置し、遠心分離し、デカント法により上澄みを除去した後に再度leucoplateにて1mLに調製した液をナジェット計算板に添加し光学顕微鏡を用いて白血球数を測定した。血小板濃度は、自動血球数測定装置(東亜医用電子株式会社Sysmex K4500)にて測定を行なった。白血球除去率は2フラクションを合わせて測定し、血小板回収率は、それぞれのフラクションを測定した。また、ヘマトクリットは微量血液検査用ガラス毛細管に血液を入れ、遠心処理を行い、ヘマトクリットリーダーを用いて測定した。

【0050】白血球除去率は96.6%、血小板回収率

13

は71.1%であり、白血球除去率及び血小板回収率に優れていた。ヘマトクリットは沪過前後で41.0%であり、差が無かった。

【0051】(溶出テスト)上記のコーティング法によって作製したフィルター材200mgを煮沸蒸留水20mLに30min間、浸漬した。次に冷却後、その蒸留水10mLを取り、蒸発乾固して残査重量を測定した。比較として使用した未コートの不織布のみを、同様に処理して残査重量を測定した。その差を溶出量と規定し、0.1mg以下であった。

【0052】

【実施例2】実施例1において、コートポリマーを製造例2のポリマーに変えた以外は同様に行った。コート量は0.092g/m²であった。白血球除去率は99.1%、血小板回収率は68.5%であり、白血球除去率及び血小板回収率に優れていた。ヘマトクリットは沪過前後で41.0%であり、差が無かった。溶出量は0.1mg以下であった。

【0053】

【実施例3】実施例1において、コートポリマーを製造例3のポリマーに変えた以外は同様に行った。コート量は0.131g/m²であった。白血球除去率は95.7%、血小板回収率は72.3%であり、白血球除去率及び血小板回収率に優れていた。ヘマトクリットは沪過前後で41.0%であり、差が無かった。溶出量は0.1mg以下であった。

【0054】

【実施例4】実施例1において、コートポリマーを製造例4のポリマーに変えた以外は同様に行った。コート量は0.097g/m²であった。白血球除去率は97.2%、血小板回収率は64.0%であり、白血球除去率及び血小板回収率に優れていた。ヘマトクリットは沪過前後で41.0%であり、差が無かった。溶出量は0.

10 【0056】

【実施例6】実施例1において、コートポリマーを製造例6のポリマーに変えた以外は同様に行った。コート量は0.122g/m²であった。白血球除去率は97.5%、血小板回収率は69.7%であり、白血球除去率及び血小板回収率に優れていた。ヘマトクリットは沪過前後で41.0%であり、差が無かった。溶出量は0.1mg以下であった。

【0057】

【比較例1】実施例1において、コートポリマーを製造例7(参考)のポリマーに変えた以外は同様に行った。コート量は0.115g/m²であった。白血球除去率は95.9%、血小板回収率は第1フラクション:44.5%、第2フラクション:71.4%、平均で58.0%であり、第1フラクションの血小板回収率が劣っていた。溶出量は0.3mgであった。

【0058】

【比較例2】実施例1において、不織布のみを使用した以外は同様に行った。白血球除去率は83.1%、血小板回収率は11.4%であり、白血球除去率及び血小板回収率が劣っていた。

【0059】以上の実施例1~6と比較例1~2との結果を表1にまとめた。

【表1】

製造例 番号	主成分	グラフト樹		溶出量 (mg)	血液性能評価		
		親水性 モノマー	拘束性 モノマー		濾素原子 含有量%	モノマー 含有量%	ヘマトク リット
実施例1	HEMA	DM	0.29	MMA	14.6	PET 不織布	≤0.1 96.6 71.1 差なし
実施例2	HEMA	DM	0.18	BMA	16.4	PET 不織布	≤0.1 99.1 68.6 差なし
実施例3	MPEG MA	DM	0.39	BMA	49.3	PET 不織布	≤0.1 96.7 72.3 差なし
実施例4	HEMA	DM	0.32	ステレン	14.0	PET 不織布	≤0.1 97.2 64.0 差なし
実施例5	HEMA	DM	1.36	MMA	14.6	PET 不織布	≤0.1 99.2 62.4 差なし
実施例6	HEMA	DM	0.10	MMA	14.6	PET 不織布	≤0.1 97.6 69.7 差なし
比較例1 (参考)	HEMA	DM	0.29	なし		PET 不織布	0.3 95.9 68.0 差なし
比較例2				なし		PET 不織布	- 83.1 11.4 差なし

【0060】

【発明の効果】本発明によれば、全血に代表される白血球含有液から赤血球、血小板及び血漿を透過し、選択的*

*に白血球成分を効率よく除去するためのフィルター材、及び該フィルター材に有用なポリマーを提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7
C 08 F 291/00

識別記号

F I
C 08 F 291/00

テーマコード(参考)

(72) 発明者 三浦 司和
大分県大分市大字里2111番地2号 旭メデ
ィカル株式会社内

Fターム(参考) 4C077 AA12 BB02 BB03 KK13 MM07
MM09 NN02 PP19
4D017 AA11 BA20 CA14 CB05 DA01
DB02 EA05
4D019 AA03 BA12 BA13 BB03 BC05
BD01 CA04 DA03
4G066 AD06B AD15B AE02B AE04B
AE05B AE19C CA20 DA12
EA04 EA11 FA07 FA37
4J026 AA19 AA30 AA47 AA48 AA50
AA60 AA61 AC35 AC36 BA05
BA26 BB01 BB09 DB01 GA08
GA10